

[文章编号] 1000-4718(2020)04-0735-06

果糖与代谢性疾病*

张 晶, 李 昊, 师建辉, 章卫平[△]
(海军军医大学病理生理学教研室, 上海 200433)

Fructose and metabolic diseases

ZHANG Jing, LI Hao, SHI Jian-hui, ZHANG Wei-ping

(Department of Pathophysiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China. E-mail: wzhang@smmu. edu. cn)

[ABSTRACT] Excessive consumption of fructose is a risk factor of metabolic diseases like obesity, hyperlipidemia, hypertension, insulin resistance and gout. Fructose has a distinctive metabolic pathway from glucose, and exerts regulatory effects on glucose and lipid metabolism. As a key transcription factor in fructose metabolism, carbohydrate response element binding protein (ChREBP) has α and β isoforms, and extensively activates the target genes involved in glycolipid metabolism in response to fructose stimulation. Here we review the recent research progress about fructose metabolism and its relationship with metabolic diseases.

[关键词] 果糖; 糖脂代谢; 代谢性疾病; 转录因子; 转录调控

[KEY WORDS] Fructose; Glycolipid metabolism; Metabolic diseases; Transcription factor; Transcriptional regulation

[中图分类号] R363; R589

[文献标志码] A

doi:10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2020. 04. 022

随着社会经济的发展,肥胖、糖尿病、脂肪肝、高血脂和痛风等代谢性疾病的患病率在全球呈现快速上升趋势。这些代谢性疾病可进一步发展为动脉粥样硬化、高血压和冠心病等心血管疾病或肾脏疾病,严重危害人们的身心健康和社会发展。因此,代谢性疾病及其相关心血管疾病已经成为我国公共卫生领域的重大挑战。

大量的流行病学资料和实验研究表明,果糖(fructose)摄入过量可能是代谢性疾病发病率升高的重要因素^[1]。由玉米淀粉加工而成的高果糖玉米糖浆,具有成本低、甜度高等优点,作为甜味剂广泛应用于现代食品工业,添加于各种加糖饮料和甜点中,成为现代生活方式下果糖摄入的主要来源。果糖与葡萄糖的分子量完全相同,但二者的体内代谢路径存在很大差别^[2]。果糖摄入过量可引起内脏脂肪积聚,导致肥胖、高血脂、高血压、胰岛素抵抗和高尿酸血症,引起糖尿病、脂肪肝和痛风等代谢性疾病^[3-4]。因此,研究并阐明果糖代谢的特征及其调节机制,不

仅具有重要的科学意义,还可望为代谢综合征的诊断和防治提供理论基础和分子靶标,具有潜在临床应用价值。

1 果糖代谢的特点

1.1 果糖代谢的生化特征 果糖在哺乳动物体内的代谢路径和代谢中间产物与葡萄糖有显著差异,可产生独特的代谢效应。细胞内的葡萄糖首先由葡萄糖激酶催化为6-磷酸葡萄糖,经一系列反应后进入糖酵解途径。而果糖经果糖激酶催化为1-磷酸果糖,然后在醛缩酶B的作用下,直接分解为磷酸二羟丙酮和甘油醛;甘油醛磷酸化为磷酸甘油醛,进行后续的糖酵解。与葡萄糖激酶不同的是,果糖激酶不受底物的负反馈调节,因此,细胞摄取的果糖能被快速磷酸化;在果糖摄入过多的情况下,果糖的快速磷酸化可消耗大量ATP和磷酸。磷酸基团的减少会刺激AMP脱氨酶(AMP deaminase, AMPD),催化AMP降解为次黄苷酸,提高嘌呤降解率。在黄嘌呤氧化还原酶(黄嘌呤脱氢酶和黄嘌呤氧化酶)的作用下,

[收稿日期] 2019-07-22

[修回日期] 2019-11-19

* [基金项目] 国家自然科学基金重点项目(No. 31730042); 国家重大研究计划重点支持项目(No. 91857203)

[△]通讯作者 Tel: 021-81871018; E-mail: wzhang@smmu. edu. cn

次黄嘌呤被氧化为黄嘌呤,最终转变为尿酸。和啮齿类动物不同,人先天缺乏尿酸酶,因此果糖摄入量促进尿酸生成,可导致血尿酸水平升高。

1.2 果糖代谢的稳态维持 外周血中的果糖浓度很低,通常维持于0.04 mmol/L左右。经消化道摄入果糖后,血中果糖浓度可升高10倍左右,2 h后降至正常水平。以往认为,肝脏是体内清除果糖的主要器官。最近的小鼠¹³C示踪实验提示小肠在果糖代谢中发挥重要作用^[5]。摄入的低剂量果糖主要在小肠上皮细胞中转变为葡萄糖和有机酸等代谢产物;而过量果糖由于超过小肠的处理能力,可经门静脉到达肝脏等器官代谢。

葡萄糖转运蛋白5 (glucose transporter 5, GLUT5)是小肠吸收果糖的主要转运子,主要分布于小肠上皮细胞的刷状缘^[6]。GLUT5是果糖的特异性高亲和力受体,而GLUT2作为葡萄糖的主要转运子,对果糖的亲合力要低得多。果糖摄入可诱导小肠上皮细胞表达GLUT5,从而促进果糖的吸收。然而,与葡萄糖不同,肠道对果糖的吸收很容易达到饱和。据估计,成人每天吸收果糖的饱和剂量为5~50 g。肠道中未被吸收的多余果糖可经粪便排出,也可被肠道细菌水解利用,从而影响到肠道菌群的稳态,并可导致肠道屏障功能受损,诱发炎症、肠道胀气和腹痛腹泻。同时,小肠壁渗透性升高促进内毒素经门静脉吸收入血。新生儿的小肠GLUT5表达水平极低,且缺乏正反馈调节机制,容易出现果糖吸收不良^[6]。有研究表明,慢性果糖暴露能通过上调GLUT5提高成年小肠上皮细胞的果糖吸收能力,也能加强小肠上皮的脂质合成^[7]。

2 果糖代谢的调节

机体主要通过激活果糖代谢关键酶的基因转录来实现对果糖代谢的调节。大量的实验证据表明,碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)是调节果糖代谢的关键性转录激活因子。

2.1 ChREBP的生化特征 最初发现ChREBP是调节肝型丙酮酸激酶(liver-type pyruvate kinase, LPK)基因的转录激活因子,对葡萄糖等碳水化合物具有反应性。通常情况下,ChREBP以与Mlx形成异源二聚体的形式发挥转录调节作用。二者都属于HLH家族的成员,含有螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)结构域。由于所用启动子和第1外显子的差异,ChREBP蛋白有 α 和 β 两种不同的亚型,ChREBP- β 与ChREBP- α 的mRNA转录由完全不同的启动子控制,两者的第1个外显子不同,其它外显

子完全一致。ChREBP- α 的N端含有一个低糖抑制区;而ChREBP- β 比ChREBP- α 少77个氨基酸残基,相当于N端截短的ChREBP- α ,不含低糖抑制区。正常细胞中存在的ChREBP主要是 α 亚型,可以在胞浆与胞核之间穿梭;而 β 亚型主要分布于核内,蛋白水平非常低,用现有的抗体和常规方法一般难以检测到,但是体外的转录活性比 α 亚型要强很多,推测可能是ChREBP的效应形式^[8]。在不同饮食条件下,ChREBP- β mRNA表达水平的波动幅度要明显高于ChREBP- α 。ChREBP- β 是ChREBP的直接靶基因,其第1个外显子下游含有一个不典型的ChoRE序列。鉴于ChREBP的基因结构特点,目前还缺乏将ChREBP- β 与ChREBP- α 的体内功能进行甄别的有效手段。

2.2 ChREBP与果糖耐受 2004年,Uyeta实验室利用所建立的ChREBP全身性基因敲除小鼠模型,首次发现该基因的缺陷导致动物对果糖不耐受。该模型小鼠肝脏脂质从头合成能力明显受损,同时肝糖原含量升高约3倍,在普食和高淀粉饮食时一般情况良好,血糖血脂水平并无明显异常;但在高果糖或高蔗糖喂养时,一周内即出现体温降低,甚至死亡,表明ChREBP是维持机体果糖耐受所必需的关键性转录因子,在调节果糖代谢中发挥重要作用。ChREBP在肝脏、小肠和脂肪等组织中高表达。利用组织特异性基因敲除小鼠研究发现,肠道ChREBP在调节GLUT5表达和果糖吸收中发挥重要作用,是果糖耐受所必需的。

基于全身性基因敲除小鼠模型的研究显示,ChREBP通过调节肝脏葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基(glucose-6-phosphatase catalytic subunit, G6PC)基因表达,参与果糖转变为葡萄糖这一代谢过程,提示ChREBP在调节肝脏果糖代谢过程中还是发挥重要作用^[9]。然而,肝脏ChREBP在果糖耐受中的作用仍存在很大争议。利用ChREBP全身性敲除小鼠的研究结果显示,果糖摄入可引起该模型小鼠的肝脏毒性,并伴有肝脏胆固醇含量增加^[10],提示ChREBP对高果糖损伤的肝脏具有保护作用,其机制可能通过抑制胆固醇合成以及促凋亡的非折叠蛋白反应有关。由于该模型小鼠可能存在肠道果糖吸收障碍及其诱发的炎症反应,可能影响实验结果的解读。另一项研究报道,ChREBP肝脏特异性敲除小鼠在高果糖饮食时尽管肝脏胆固醇含量降低,肝脏结构并没有显著异常,据此认为肝脏ChREBP与果糖耐受无关。然而,该研究并没有在正常小鼠中观察到果糖对ChREBP经典靶基因LPK的激活作用,也许实验

体系欠佳。因此,肝脏ChREBP在果糖耐受和代谢中的确切作用还有待于利用合适的动物模型和实验体系加以评价和验证。

2.3 ChREBP的营养感应机制 目前认为,胞浆中的ChREBP- α 在碳水化合物营养信号的刺激下,转位入核,并激活ChREBP- β 及其下游糖脂代谢靶基因。有关调节ChREBP- α 核浆转位及其活性的关键性糖代谢产物,目前仍然存在争议^[11]。早期认为,磷酸戊糖途径的木酮糖-5-磷酸(xylulose-5-phosphate, Xu-5P)是调节ChREBP入核和转录活性的重要信号分子。在低葡萄糖情况下,细胞内cAMP水平升高,活化的蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)介导ChREBP- α 发生Ser196磷酸化,导致其N端与14-3-3结合,滞留于胞浆中。在高糖情况下,代谢产物Xu-5P特异性激活蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A),后者使ChREBP- α 在入核信号附近的Ser196发生去磷酸化,从而促进其入核。然而,在果糖激活ChREBP时,并没有观察到肝脏Xu-5P含量的增加^[12]。基于胰岛细胞瘤和肝母细胞瘤细胞HepG2的体外研究发现,葡萄糖-6-磷酸(glucose 6-phosphate, G-6-P)可直接激活ChREBP,而不影响Xu-5P含量和PP2A的活性^[13],即G-6-P才是肝脏中对葡萄糖反应性ChREBP激活的必需物。过表达葡萄糖-6-磷酸脱氢酶以提高Xu-5P的含量,反而抑制ChREBP- α 的活性,推测与G-6-P过度消耗有关。迄今为止,有关G-6-P激活ChREBP的机制并不清楚,而其作为ChREBP感受营养刺激的信号分子也尚未在体内得到验证。此后还有研究发现,酮体和AMP也能结合ChREBP- α ,通过变构调节、促进ChREBP- α 与14-3-3的结合,从而抑制其核转位^[14-15]。因此,迄今为止,ChREBP营养感应的确切机制还不清楚。

蛋白翻译后修饰状态不仅影响ChREBP- α 的核浆穿梭,还与其转录活性密切相关,是研究ChREBP- α 活性调节的重要切入点。Xu-5P与PP2A还可通过介导ChREBP- α 蛋白Thr666的去磷酸化,激活ChREBP- α 的转录活性。此外,乙酰化和O连接的N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)糖基化也是调节ChREBP- α 转录活性的重要方式,抑制小鼠体内这两种修饰可防止发生肥胖诱导的脂肪肝^[16-17]。乙酰转移酶p300介导的Lys672乙酰化可增强ChREBP- α 的转录活性,但这种乙酰化修饰又可被盐诱导激酶(salt-inducible kinase, SIK)介导的Ser89磷酸化所抑制^[16]。葡萄糖刺激和O连接的N-乙酰葡萄糖胺基转移酶(O-linked N-acetylglucosaminyl transferase, OGT)介导的O-GlcNAc糖基

化修饰可增强ChREBP- α 的转录活性,推测可能与其蛋白稳定性有关。转录因子FoxO1对该糖基化修饰具有抑制作用,推测可能与其抑制糖代谢有关^[11]。目前,对ChREBP糖基化修饰的确切Ser/Thr位点还不清楚,对其蛋白降解机制的了解也很少。最新研究表明,miR-1322可以通过结合ChREBP的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)来调节其表达^[18]。

2.4 ChREBP的效应机制 尽管高果糖饮食可激活肠道ChREBP及其GLUT5等靶基因,然而ChREBP感受果糖刺激和激活下游靶基因的调节机制尚不清楚。在ChREBP的效应机制中,ChREBP- β 的激活表达是一个重要的标志性事件。ChREBP- β 在肝脏等组织中的表达很低,内源性蛋白很难检测到,目前认为,ChREBP通路的激活模式是,葡萄糖刺激首先导致ChREBP- α /Mlx复合物激活入核,后者激活ChREBP- β 的表达,然后由ChREBP- β 和ChREBP- α 共同激活下游的靶基因^[8]。因此ChREBP- β 的表达上调是ChREBP通路激活的重要标志。有关ChREBP- β 在代谢调节和代谢性疾病中的作用正日益受到重视。

与固醇反应元件结合蛋白(sterol response element binding protein, SREBP)不同,ChREBP调控的靶基因要广得多。已明确的ChREBP靶基因包括:糖代谢相关基因如LPK、G6PC、GLUT4、三磷酸甘油脱氢酶(glycerol-3-phosphate dehydrogenase, GPDH)和葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase regulatory protein, GKR),脂代谢相关基因如脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coenzyme A carboxylase, ACC)、极长链脂肪酸延伸酶6(very-long-chain fatty acid elongase 6, Elov16)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl coenzyme A desaturase 1, SCD1)和微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP),以及具有重要糖脂代谢调节作用的成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)和甲状腺素反应性蛋白S14等^[11]。部分靶基因主要是基于体外细胞株的生化分析,其生理意义尚未得到验证。然而,这些靶基因中,仅LPK和S14启动子含有由2个间隔5个核苷酸的E盒串联而成(5'-CACGTGnnnnnCACGTG-3')的典型ChoER序列,其它靶基因含有若干个散在的E盒序列。这种E盒最初其实是上游刺激因子(upstream stimulatory factor, USF)的识别元件。很早就有研究者提出,可能有另外的辅助因子(accessory factor)参与ChREBP识别并激活靶基因。然而,迄今

为止,还不清楚 ChREBP 是如何识别这么多的靶基因。尽管 LPK 启动子中存在 ChREBP 识别的特征性串联 E 盒序列,然而,在 *GLUT5* 等大多数靶基因中没有发现这种典型的顺式作用序列,提示存在未知的 ChREBP 识别 DNA 模式。鉴于 ChREBP- α 和 ChREBP- β 在结构和活性方面的差异,两者调控的靶基因是否可能存在差异也有待深入研究。因此,结合组织和细胞的转录组分析,利用全基因组的染色质免疫沉淀测序、电泳迁移率变动分析(electrophoretic mobility shift assay, EMSA)和启动子报告基因活性等手段,综合鉴定 ChREBP 靶基因,发现新的靶基因,阐释靶基因介导的生物学功能,是深入揭示 ChREBP 效应机制的重要研究内容。有意思的是,尽管高果糖饮食可激活肠道 ChREBP 及其 *GLUT5* 等靶基因,然而 ChREBP 感受果糖刺激和激活下游靶基因的调节机制尚不清楚。

3 果糖摄入过量与代谢性疾病

3.1 代谢综合征 尽管领域内对果糖摄入过量是否是当前代谢综合征流行的主要原因还存在争议,但是人群的横断面和前瞻性研究均显示食用加糖饮料是代谢综合征的独立危险因素^[19]。动物实验和人群的干预研究证明,果糖摄入过量可导致脂肪肝、高甘油三酯血症、血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和载脂蛋白 B 升高以及高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)减低^[7, 20]。但是,很多干预研究都是短期的(少于4周),缺乏长期果糖摄入对心血管疾病影响的评估资料。另一方面,减少果糖摄入可以显著缓解肥胖儿童的脂肪肝,抑制内源性脂质合成,改善胰岛素敏感性^[21]。

果糖能提供大量磷酸丙糖作为脂肪酸合成的促发物,从而高度促进脂肪合成;促进肝脏脂肪合成的主要转录因子 SREBP-1c 表达,而且这一效应不受胰岛素水平的影响;激活肝脏转录因子 ChREBP,上调肝脏 FAS 和 ACC^[22]。在糖耐量受损的2型糖尿病患者中,ChREBP 在脂肪组织中表达降低而在肝脏中升高^[23]。短时间摄入大量果糖还会升高餐后血浆甘油三酯,由于损害了富含甘油三酯的脂蛋白的清除率,长时间摄入果糖也能观察到类似效应,导致高脂血症。而且,嘌呤降解过程中会引起线粒体氧化应激^[24],从而诱发三羧酸循环中顺乌头酸酶的抑制,使柠檬酸盐蓄积,刺激 ATP 柠檬酸盐裂解酶和脂肪酸合酶,最终发生脂质的从头合成和肝脏脂肪堆积。在胆固醇代谢方面,有临床研究显示,果糖摄入过多可影响血中的 LDL-C 和 HDL-C 水平^[7, 25];最近的实验

室研究显示,高果糖喂养可升高肝脏胆固醇含量,而肝脏 *ChREBP* 敲除则可阻断这种效应,降低血清甘油三酯并升高外周胰岛素敏感性^[26]。这些资料都提示 ChREBP 可能介导了果糖对胆固醇代谢的调节作用。然而,该方面的研究没有受到足够重视,相关机制不清,也没有将胆固醇代谢与 ChREBP 的营养感应机制联系起来。鉴于胆固醇代谢涉及多器官参与的吸收、合成、转运、清除和生物转化等环节^[27-31],阐明 ChREBP 调节果糖相关的胆固醇代谢的细胞分子机制,可望揭示果糖摄入过量导致胆固醇代谢紊乱的病理机制,为代谢性疾病的防治提供理论基础和新的策略。

果糖摄入过量也会使肠道渗透性增加,肠道菌群改变,导致血浆内细菌脂多糖(内毒素)升高。内毒素血症反过来会激活炎症信号通路,损害胰岛素活动,导致胰岛素抵抗^[32]。在胰岛素抵抗的情况下,异位脂肪蓄积更严重,这会产生脂质来源的毒性代谢物,如甘油二酯、脂肪乙酰辅酶 A 和神经酰胺。这些代谢物的存在会导致胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)丝/苏氨酸磷酸化的增强,从而削弱胰岛素信号转导。高果糖饮食的小鼠在进行抗生素治疗后不会再有内毒素血症或脂肪肝,表明果糖的部分代谢效应是受肠道菌群介导的^[33]。

3.2 高尿酸血症和痛风 人群的横断面研究显示,食用加糖饮料能显著增加高尿酸血症和痛风的风险。大部分哺乳类动物能在尿酸酶作用下,将尿酸降解为尿囊素,后者又进一步转变为尿素,因而体内尿酸水平较低(0.5~2.0 mg/dL)。不同于其他哺乳类动物,人类和类人猿的尿酸酶基因缺陷,因而不能将尿酸转变为尿囊素,导致其血尿酸水平比其他哺乳类动物高 10 倍以上,易发高尿酸血症^[34]。细胞内尿酸的升高之后,由于肝脏中尿酸的释放,循环血中尿酸会急剧升高^[35],长期的果糖摄入也会抑制肾脏中尿酸的分泌,导致血浆中尿酸水平升高。尿酸结晶是痛风的主要危险因素^[36]。而且,越来越多的研究表明,高尿酸血症也与心血管疾病发生发展密切相关^[37]。

血清中尿酸浓度也被认为是2型糖尿病的危险因素之一^[38],但胰岛素抵抗和高尿酸血症之间的联系还不太清晰。胰岛素可以激活内皮一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),从而使对胰岛素敏感的组织如骨骼肌血流量增加,营养增加。在糖尿病患者体内,胰岛素这一能力受损,这可能通过受体前胰岛素抵抗机制导致糖稳态的紊乱。由于 eNOS 可能受尿酸抑制,所以胰岛素对血管的效

应受到尿酸的抑制,这可能参与果糖诱发胰岛素抵抗的过程。有研究表明,高果糖饮食的小鼠会同时发生高尿酸血症和胰岛素抵抗。而且,在用排尿酸药治疗降低尿酸浓度后,胰岛素抵抗得以缓解。

3.3 非酒精性脂肪肝 最近一项研究中,受试者进行了6个月的高果糖饮料的饮用后,脂肪肝程度较对照组明显加重^[19, 39]。果糖不仅会改变血脂水平,还会造成肝细胞脂肪沉积。在小鼠体内,果糖饮食一周会加重肝细胞内脂肪沉积。在分子水平,相关机制可能包括肝细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的抑制,肝脏内源性脂肪合成的刺激,肝脏脂质氧化的减少。有研究发现,果糖反应性肝脏内脂肪沉积需要PPAR γ 辅激活因子1 β (PPAR γ coactivator-1 β , PGC-1 β)作为SREBP-1c的共作用因子。小鼠内PGC-1 β 的敲除可以抑制肝脏脂肪沉积和高果糖饮食引起的胰岛素抵抗^[40],而其具体参与调节脂肪沉积和胰岛素抵抗的机制尚不清楚。另外,尿酸引起的内质网应激^[41],反过来激活SREBP-1c,也会刺激肝脏中的脂肪蓄积^[42]。

4 展望

果糖摄入过量是代谢性疾病的独立危险因素。果糖体内代谢路径与葡萄糖有着显著差异,ChREBP是调节果糖代谢的关键性转录因子。深入剖析体内果糖营养感应通路的细胞分子机制,解析ChREBP调控果糖代谢的生化分子机制,是当前研究果糖代谢的重要课题和前沿热点,可望为果糖相关代谢性疾病的防治提供理论依据与分子靶标。

参 考 文 献

- [1] Tappy L, Le KA, Tran C, et al. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions [J]. Nutrition, 2010, 26(11/12):1044-1049.
- [2] Softic S, Gupta MK, Wang GX, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling[J]. J Clin Invest, 2017, 127(11):4059-4074.
- [3] Dalbeth N, Phipps-Green A, House ME, et al. Body mass index modulates the relationship of sugar-sweetened beverage intake with serum urate concentrations and gout [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1):1-7.
- [4] Yamakawa M, Wada K, Koda S, et al. High intake of free sugars, fructose, and sucrose is associated with weight gain in Japanese men[J]. J Nutr, 2020, 150(2): 322-330.
- [5] Jang C, Hui S, Lu W, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids [J]. Cell Metab, 2018, 27(2):351-361. e3.
- [6] Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake [J]. J Physiol, 2013, 591(2):401-414.
- [7] Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10):E1596-E1605.
- [8] Herman MA, Peroni OD, Villoria J, et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism [J]. Nature, 2012, 484 (7394): 333-338.
- [9] Kim MS, Krawczyk SA, Doridot L, et al. ChREBP regulates fructose-induced glucose production independently of insulin signaling [J]. J Clin Invest, 2016, 126(11): 4372-4386.
- [10] Zhang D, Tong X, Vandommelen K, et al. Lipogenic transcription factor ChREBP mediates fructose-induced metabolic adaptations to prevent hepatotoxicity [J]. J Clin Invest, 2017, 127(7):2855-2867.
- [11] Filhoulaud G, Guilmeau S, Dentin R, et al. Novel insights into ChREBP regulation and function [J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(5):257-268.
- [12] Koo HY, Miyashita M, Cho BH, et al. Replacing dietary glucose with fructose increases ChREBP activity and SREBP-1 protein in rat liver nucleus [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(2):285-289.
- [13] Dentin R, Tomas-Cobos L, Foulfelle F, et al. Glucose 6-phosphate, rather than xylulose 5-phosphate, is required for the activation of ChREBP in response to glucose in the liver [J]. J Hepatol, 2012, 56(1):199-209.
- [14] Nakagawa T, Ge Q, Pawlosky R, et al. Metabolite regulation of nucleocytoplasmic trafficking of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP): role of ketone bodies [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (39): 28358-28367.
- [15] Sato S, Jung H, Nakagawa T, et al. Metabolite regulation of nuclear localization of carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP): role of AMP as an allosteric inhibitor [J]. J Biol Chem, 2016, 291 (20): 10515-10527.
- [16] Bricambert J, Miranda J, Benhamed F, et al. Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120 (12):4316-4331.
- [17] Guinez C, Filhoulaud G, Rayah-Benhamed F, et al. O-GlcNAcylation increases ChREBP protein content and transcriptional activity in the liver [J]. Diabetes, 2011, 60(5):1399-1413.

- [18] Zhang Y, Hu SL, Hu D, et al. miR-1322 regulates ChREBP expression via binding a 3'-UTR variant (rs1051943)[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11):5322-5332.
- [19] Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5):1063-1075.
- [20] Zhang YH, An T, Zhang RC, et al. Very high fructose intake increases serum LDL-cholesterol and total cholesterol: a meta-analysis of controlled feeding trials [J]. *J Nutr*, 2013, 143(9):1391-1398.
- [21] Schwarz JM, Noworolski SM, Erkin-Cakmak A, et al. Effects of dietary fructose restriction on liver fat, de novo lipogenesis, and insulin kinetics in children with obesity [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3):743-752.
- [22] Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary fructose and the metabolic syndrome [J]. *Nutrients*, 2019 11 (9) : E1987.
- [23] Kursawe R, Caprio S, Giannini C, et al. Decreased transcription of ChREBP- α/β isoforms in abdominal subcutaneous adipose tissue of obese adolescents with prediabetes or early type 2 diabetes: associations with insulin resistance and hyperglycemia [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (3) : 837-844.
- [24] Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (48):40732-40744.
- [25] Hieronimus B, Griffen SC, Keim NL, et al. Effects of fructose or glucose on circulating apoCIII and triglyceride and cholesterol content of lipoprotein subfractions in humans[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):913.
- [26] Herman MA, Samuel VT. The sweet path to metabolic demise: fructose and lipid synthesis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(10):719-730.
- [27] Zhang YY, Fu ZY, Wei J, et al. A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption [J]. *Science*, 2018, 360(6393) : 1087-1092.
- [28] Chu BB, Liao YC, Qi W, et al. Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts [J]. *Cell*, 2015, 161(2):291-306.
- [29] Li PS, Fu ZY, Zhang YY, et al. The clathrin adaptor Numb regulates intestinal cholesterol absorption through dynamic interaction with NPC1L1 [J]. *Nat Med*, 2014, 20(1):80-86.
- [30] Preiss D, Mafham M. PCSK9 inhibition: the dawn of a new age in cholesterol lowering?[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3):381-389.
- [31] Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins [J]. *Cell*, 2015, 161(1):161-172.
- [32] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6):1470-1481.
- [33] Berghheim I, Weber S, Vos M, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin [J]. *J Hepatol*, 2008, 48 (6) : 983-992.
- [34] Iwama M, Kondo Y, Shimokado K, et al. Uric acid levels in tissues and plasma of mice during aging[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(8):1367-1370.
- [35] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10):3307-3315.
- [36] Zamudio-Cuevas Y, Hernandez-Diaz C, Pineda C, et al. Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(10):1667-1672.
- [37] Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality [J]. *QJM*, 2013, 106 (7):647-658.
- [38] Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2):361-362.
- [39] Mai BH, Yan LJ. The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12:821-826.
- [40] Nagai Y, Yonemitsu S, Erion DM, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 β in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(3):252-264.
- [41] Rodrigo S, Panadero MI, Fauste E, et al. Effects of maternal fructose intake on perinatal ER-stress: a defective XBP1s nuclear translocation affects the ER-stress resolution[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8).
- [42] Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(10):1114-1125.

(责任编辑: 余小慧, 罗 森)